

# L'ASSOCIATION HYDROXYCHLOROQUINE-AZYTHROMYCINE NÉGATIVE LA CHARGE VIRALE DE PATIENTS ATTEINTS DE COVID 19 SELON UNE ÉTUDE PRÉLIMINAIRE DE L'IHU-MÉDITERRANÉE INFECTION

## ASSOCIATING HYDROXYCHLOROQUINE AND AZYTHROMYCINE ELIMINATES VIRUS IN COVID-19 PATIENTS ACCORDING TO PRELIMINARY RESULTS OF "IHU-MÉDITERRANÉE INFECTION"

Par Jean DUPOUY-CAMET<sup>(1)</sup>

(Note à la Rédaction soumise le 23 Mars 2020,

Acceptée le 25 Mars 2020)

**Mots clés/keywords : COVID-19, SARS-CoV-2, chloroquine, hydroxychloroquine, azithromycine**

### EFFICACITÉ ANTIVIRALE DE LA CHLOROQUINE

Dès les années soixante, un effet antiviral de la chloroquine, l'antipaludique de référence de l'époque, avait été mis en évidence (Mallucci, 1966) et cet effet antiviral de la chloroquine est connu depuis lors comme en témoignent les 817 références sur PubMed obtenues en utilisant les mots clés : « virus, chloroquine » (Savarino *et al.*, 2003 ; Al-Bari, 2017; Touret & de Lamballerie, 2020). Pour le coronavirus, quelques études laissaient supposer au moins *in vitro* une certaine efficacité de la chloroquine que ce soit sur le virus du SARS-CoV (Keyaerts *et al.*, 2004 ; Vincent *et al.*, 2005) ou celui du MERS-CoV (Cong *et al.*, 2018). *In vivo* Takano *et al.* (2013) ont montré une efficacité anti-inflammatoire et une certaine efficacité clinique sur la péritonite infectieuse du chat, due à un coronavirus. Les scientifiques chinois, confrontés à la récente épidémie, ont aussi rapporté que la chloroquine semblait avoir un effet sur la maladie à coronavirus (coronavirose ?) COVID-19 provoquée par le SARS-CoV-2 et qu'en plus de son activité antivirale, elle pouvait avoir une action immunomodulatrice empêchant le passage de formes simples non compliquées au redoutable syndrome de détresse respiratoire aiguë (Liu *et al.*, 2020 ; Zhou *et al.*, 2020). De fait, Touret & de Lamballerie (2020) encourageaient récemment à poursuivre les études d'efficacité de la chloroquine.

### UNE ÉTUDE CLINIQUE PRÉLIMINAIRE ENCOURAGEANTE

Dans un article disponible sur le site de l'IHU-Méditerranée Infection de Marseille et sous presse dans l'International Journal of Antimicrobial Agents, Philippe Gautret et collaborateurs rapportent des résultats très encourageants dans l'utilisation de l'hydroxychloroquine et de l'azithromycine chez des patients atteints du coVID-19. Dans cet essai, seule est rapportée l'action de cette association sur la charge virale respiratoire des patients traités ; les aspects cliniques doivent faire l'objet d'une autre publication. Vingt patients (deux asymptomatiques, douze atteints d'infection respiratoire haute et six atteints d'infection respiratoire basse) ont été traités par 200 mg d'hydroxychloroquine 3 fois par jour pendant 10 jours. Six de ces patients reçurent également 500mg d'azithromycine le premier jour puis 250mg/jour pour les 4 jours suivants. Seize patients avec des caractéristiques comparables mais traités dans un autre centre servirent de témoins. Des écouvillons nasopharyngés ont été pratiqués quotidiennement pour mesure de la charge virale par RT-PCR. Six jours après l'inclusion, les six patients traités avec la combinaison azithromycine-hydroxychloroquine étaient virologiquement négatifs contre huit des quatorze patients traités par l'hydroxychloroquine seule et contre deux des seize témoins ( $p < 0,001$ ). Les auteurs concluent que « malgré la petite taille de l'échantillon, leur étude montre que le

(1) Docteur en Médecine, Capacité de Médecine Tropicale, Professeur Emérite à la Faculté de Médecine Paris Descartes, Membre du Groupe de Travail « Une seule Santé » de l'Académie Vétérinaire de France.  
Courriel : jean.dupouy-camet@orange.fr

traitement par l'hydroxychloroquine est significativement associée à une réduction de la charge virale chez les patients atteints de COVID-19 et que cet effet est renforcé par l'azithromycine ». Dans un communiqué publié le 22 mars sur le site de l'IHU (<https://www.mediterranee-infection.com/epidemie-a-coronavirus-covid-19/>), l'équipe marseillaise (Philippe Brouqui, Jean-Christophe Lagier, Matthieu Million, Philippe Parola, Didier Raoult et Marie Hocquart) propose, sans attendre le résultat d'autres études, un traitement associant hydroxychloroquine et azithromycine pour tous les patients confirmés virologiquement positifs : « Dans le contexte actuel de la propagation de l'épidémie à coronavirus Covid-19 sur le territoire français et dans le monde, conformément au serment d'Hippocrate que nous avons prêté, nous obéissons à notre devoir de médecin. Nous faisons bénéficier à nos patients de la meilleure prise en charge pour le diagnostic et le traitement d'une maladie. Nous respectons les règles de l'art et les données les plus récemment acquises de la science médicale. Nous avons décidé : 1. Pour tous les malades fébriles qui viennent nous consulter, de pratiquer les tests pour le diagnostic d'infection à Covid 19 ; 2. Pour tous les patients infectés, dont un grand nombre peu symptomatiques ont des lésions pulmonaires au scanner, de proposer au plus tôt de la maladie, dès le diagnostic : – un traitement par l'association hydroxychloroquine (200 mg x 3 par jour pour 10 jours) + azithromycine (500 mg le 1er jour puis 250 mg par jour pour 5 jours de plus), dans le cadre des précautions d'usage de cette association (avec notamment un électrocardiogramme à J0 et J2), et hors AMM. Dans les cas de pneumonie sévère, un antibiotique à large spectre est également associé. Nous pensons qu'il n'est pas moral que cette association ne soit pas incluse systématiquement dans les essais thérapeutiques concernant le traitement de l'infection à Covid-19 en France ».

## DISCUSSION

Bien entendu, il s'agit d'une petite étude, le groupe témoin est hétérogène car constitué de patients hospitalisés dans des services différents et un peu plus jeunes. Certains patients ont reçu une antibiothérapie qui n'est pas précisée dans cette note préliminaire. L'efficacité clinique et radiologique de cette association n'est pas encore rapportée. Cependant les résultats de cette association sont particulièrement intéressants et méritent d'être confirmés par de plus larges études. L'action antivirale de l'hydroxychloroquine s'expliquerait par de multiples mécanismes sur la cellule hôte du virus : action sur le pH des vacuoles intracellulaires, modification des voies de dégradation des protéines dans les lysosomes, modifications post-traductionnelles de protéines dans l'appareil de Golgi, modification de la glycosylation des récepteurs cellulaires des coronavirus (Al-Bari, 2017 ; Zhou et al., 2020). De plus, les effets anti-inflammatoires de l'hydroxy-

chloroquine en font depuis des années un traitement de choix dans certaines maladies rhumatismales et pourrait prévenir les complications pulmonaires graves. L'azithromycine a une activité antivirale *in vitro* contre les virus Zika et Ebola (Bosseboeuf et al., 2018) mais ne semble pas avoir été efficace pour la prise en charge de patient atteints de MERS (Arabi et al., 2019). Actuellement, ces drogues sont dénigrées par certains en raison de leurs potentiels effets secondaires. Rappelons que la chloroquine a été utilisée pendant des décennies en prophylaxie ou en traitement du paludisme. Son usage s'est considérablement réduit depuis une trentaine d'année avec l'apparition de résistance du *Plasmodium* à cette molécule. Les doses prophylactiques étaient de 100 mg par jour poursuivies, parfois, pendant des années. Les doses thérapeutiques étaient de 500 mg par jour pendant 5 jours et le plus souvent prescrite en ambulatoire. La classique rétinopathie provoquée par la chloroquine ne s'observe qu'après des doses cumulées de 100 grammes (Aden Abdi et al., 1995) et on rapporte souvent cette étude chez 588 missionnaires ayant pris chacun plus de 300 grammes en dose cumulée sans aucune lésion rétinienne apparente (Lange et al., 1994). De plus, l'hydroxychloroquine provoquerait moins de rétinopathies que la chloroquine (Finbloom et al., 1985). L'azithromycine est prescrite en médecine des voyages en auto-traitement de la *turista* à la dose de 1000 mg en une prise unique. Effectivement, comme tous les macrolides, son utilisation prolongée, en association avec la chloroquine, expose à un allongement de l'espace QT à l'EKG et au risque de torsade de pointe (Choi et al., 2018) en particulier chez les personnes âgées. Cependant, compte tenu de la gravité de la situation épidémique, cette association médicamenteuse est particulièrement intéressante compte tenu du faible coût de ces médicaments génériques, bien connus et prescrits depuis des années. Mais leur usage doit se faire sous strict contrôle médical pour éviter les potentiels effets secondaires sur la conduction cardiaque et pour éviter qu'un usage incontrôlé aboutisse à une pénurie et à l'apparition de résistances bactériennes. Dans son avis du 23 Mars dernier, le HCSP (2020) soulignait à propos des résultats de l'étude marseillaise qu'ils devaient « être considérés avec prudence en raison du faible effectif de l'étude, incluant en partie des patients asymptomatiques, de l'absence de bras témoin, du critère de jugement uniquement virologique (pas de données cliniques) ». Le HCSP constatait également que ces résultats ne permettaient pas « de conclure à l'efficacité clinique de l'hydroxychloroquine ou de l'association hydroxychloroquine + azithromycine, mais demandaient à être confirmés (ou infirmés) ». Le HCSP concluait cependant que ces résultats s'intégraient « dans le corpus de données précliniques qui justifiaient la poursuite de la recherche clinique ».

## REMERCIEMENTS

L'auteur remercie André Jestin, Stephan Zientara, Patrice Bourée et Mohammed Gharbi pour leurs encouragements et remarques constructives.

## CONFLIT D'INTÉRÊT

L'auteur ne déclare aucun conflit d'intérêt dans la rédaction de cette note qui n'exprime que son opinion personnelle.

## BIBLIOGRAPHIE

- Aden Abdi Y, Gustafsson LL, Ericsson O & Hellgren U. Handbook of drugs for tropical parasitic infections, 2nd ed. London: Taylor & Francis; 1995.
- Al-Bari MAA. Targeting endosomal acidification by chloroquine analogs as a promising strategy for the treatment of emerging viral diseases. *Pharmacol Res Perspect*. 2017; 5: e00293.
- Arabi YM, Deeb AM, Al-Hameed F, Mandourah Y, Almekhlafi GA, Sindi AA *et al*. Macrolides in critically ill patients with Middle East Respiratory Syndrome. *Int J Infect Dis*. 2019; 81: 184-190.
- Bosseboeuf E, Aubry M, Nhan T, de Pina, JJ, Rolain JM, Raoult D, *et al*. Azithromycin inhibits the replication of Zika virus. *J Antivirals Antiretrovirals*. 2018; 10: 6-11.
- Choi Y, Lim HS, Chung D, Choi JG, Yoon D. Risk Evaluation of Azithromycin-Induced QT Prolongation in Real-World Practice. *Biomed Res Int*. 2018; 1574806.
- Cong Y, Hart BJ, Gross R, Zhou H, Frieman M, Bollinger L *et al*. MERS-CoV pathogenesis and antiviral efficacy of licensed drugs in human monocyte-derived antigen-presenting cells. *PLoS One*. 2018; 13: e0194868.
- Finbloom DS, Silver K, Newsome DA, Gunkel R. Comparison of hydroxychloroquine and chloroquine use and the development of retinal toxicity. *J Rheumatol*. 1985; 12: 692-4.
- Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeba L, Mailhe M *et al*. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID 19: results of an open label non randomized clinical trial. *International Journal of Antimicrobial Agents* (in press) 17 March 2020 – doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
- HCSP (Haut Conseil de la Santé Publique). Avis relatif aux recommandations thérapeutiques dans la prise en charge du COVID-19. Disponible à : <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=785>. Consulté le 25/03/2020
- Keyaerts E, Vijgen L, Maes P, Neyts J, Van Ranst M. *In vitro* inhibition of severe acute respiratory syndrome coronavirus by chloroquine. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004; 323: 264-8.
- Lange WR, Frankenfield DL, Moriarty-Sheehan M, Contoreggi CS, Frame JD. No evidence for chloroquine-associated retinopathy among missionaries on long-term malaria chemoprophylaxis. *Am J Trop Med Hyg*. 1994; 51: 389-92.
- Liu J, Cao R, Xu M, Wang X, Zhang H, Hu H *et al*. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection *in vitro*. *Cell Discov*. 2020; 6: 16.
- Mallucci L. Effect of chloroquine on lysosomes and on growth of mouse hepatitis virus (MHV-3). *Virology*. 1966; 28: 355-62.
- Savarino A, Boelaert JR, Cassone A, Majori G, Cauda R. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases? *Lancet Infect Dis*. 2003; 3: 722-7.
- Takano T, Katoh Y, Doki T, Hohdatsu T. Effect of chloroquine on feline infectious peritonitis virus infection *in vitro* and *in vivo*. *Antiviral Res*. 2013; 99: 100-7.
- Touret F, de Lamballerie X. Of chloroquine and COVID-19. *Antiviral Res*. 2020;177:104762.
- Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, Erickson BR, Rollin PE, Ksiazek TG, Seidah NG, Nichol ST. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology*. 2005; 2: 69.
- Zhou D, Dai SM, Tong Q. COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. *J Antimicrob Chemother*. 2020 Mar 20. pii: dkaa114. doi: 10.1093/jac/dkaa114.